

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-245993

(43)Date of publication of application : 06.09.1994

(51)Int.Cl.

A61L 31/00

A61N 5/02

C08K 3/08

C08L101/00

(21)Application number : 05-060939

(71)Applicant : SATOU TOMOYA

MATSUKI HIDETOSHI

NIPPON KAYAKU CO LTD

RIKEN CORP

(22)Date of filing : 25.02.1993

(72)Inventor : SATOU TOMOYA

MATSUKI HIDETOSHI

KATO KAZUO

HOSHINO TOSHIAKI

MASAI AKIRA

NINOMIYA HIROSHI

MINAGAWA SAKAE

HENMI KOJI

(54) MAGNETIC COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a magnetic compsn. which can be dosed within a living body by an injection method and is suitable mainly for the treatment of malignant tumors, etc., in hyperthermia by magnetism at a local point by distributing the compsn. to a specific lesion and near this part and the magnetic compsn. which can release drugs to the local point by magnetism.

CONSTITUTION: This magnetic compsn. contains an amorphous alloy and a hydrophilic high polymer. The magnetic compsn. contains the amorphous alloy, the hydrophilic high polymer and the drugs.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.11.1999
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 3339718
[Date of registration] 16.08.2002
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-245993

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 9 月 6 日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 31/00		B 7167-4C		
A 6 1 N 5/02		7638-4C		
C 0 8 K 3/08	K A B	7242-4J		
C 0 8 L 101/00				

審査請求 未請求 請求項の数 9 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平5-60939

(22) 出願日 平成 5 年 (1993) 2 月 25 日

(71) 出願人 392013659

佐藤 知矢

福島県福島市荒町 1 - 7

(71) 出願人 392013648

松木 英敏

宮城県仙台市太白区八木山南 1 - 9 - 29

(71) 出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見 1 丁目 11 番 2 号

(71) 出願人 000139023

株式会社リケン

東京都千代田区九段北 1 丁目 13 番 5 号

(74) 代理人 弁理士 岡田 数彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性組成物

(57) 【要約】

【目的】 注入法で生体内に投与でき、且つ、特定患部およびその近傍に分布させることにより、主として、局所における磁気によるハイパーサーミアでの悪性腫瘍等の治療に適した磁性組成物、および、磁気により薬剤を局所に放出させ得る磁性組成物を提供する。

【構成】 アモルファス合金および親水性高分子を含有して成る磁性組成物ならびにアモルファス合金、親水性高分子および薬剤を含有して成る磁性組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アモルファス合金および親水性高分子を含有して成ることを特徴とする磁性組成物。

【請求項2】 アモルファス合金、親水性高分子および薬剤を含有して成ることを特徴とする磁性組成物。

【請求項3】 アモルファス合金のキュリー温度が42～90℃である請求項1又は2に記載の磁性組成物。

【請求項4】 親水性高分子が水溶性セルロース誘導体である請求項1～3の何れかに記載の磁性組成物。

【請求項5】 薬剤が抗癌剤である請求項2～4の何れかに記載の磁性組成物。 10

【請求項6】 組成物全量を基準とし、アモルファス合金の割合が10～95重量%、親水性高分子の割合が5～90重量%である請求項1～5の何れかに記載の磁性組成物。

【請求項7】 組成物全量を基準とし、薬剤の割合が40重量%以下である請求項2～6の何れかに記載の磁性組成物。

【請求項8】 粒径が100～700 μ mの範囲である請求項1～7の何れかに記載の磁性組成物。 20

【請求項9】 ハイパーサーミア用である請求項1～8の何れかに記載の磁性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、磁性組成物に関するものであり、詳しくは、注入法で生体内に投与することが出来るように改良された磁性組成物に関するものである。本発明の磁性組成物は、例えば、注入法で生体内に投与され、局所温熱療法に適用することが出来、しかも、温熱療法と併せて各種の薬剤の徐放が可能である。 30

【0002】

【従来の技術】近年、癌の治療法として、ハイパーサーミア（温熱療法）が注目され、局所温熱療法に使用されるインプラント材については、各種の提案がなされている。例えば、実開平2-35750号公報には、孔部を設けた磁性材料からなる素子本体に、加温により薬剤を放出する感温性の薬剤含有高分子を内蔵し、加温により放出する薬剤を、上記孔部を通じて外へ放出するようにした薬剤放出素子が提案されている。上記の薬剤放出素子は、例えば、外部に設置された誘導加熱装置により 40 適切な温度に加温され、ハイパーサーミアと併せて薬剤の徐放が可能である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、薬剤放出素子を使用する局所温熱療法では、当該薬剤放出素子を癌部に留置するために切開などの外科手術が不可欠である。本発明は、上記実情に鑑みなされたものであり、その目的は、注入法で生体内に投与でき、且つ、特定患部およびその近傍に分布させることにより、主として、局所における磁気によるハイパーサーミアでの悪性腫瘍 50

等の治療に適した磁性組成物、および、磁気により薬剤を局所に放出させ得る磁性組成物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明の第1要旨は、アモルファス合金および親水性高分子を含有して成ることを特徴とする磁性組成物に存し、本発明の第2の要旨は、アモルファス合金、親水性高分子および薬剤を含有して成ることを特徴とする磁性組成物に存する。

【0005】以下、本発明を詳細に説明する。まず、本発明の磁性組成物について説明する。本発明で使用するアモルファス合金としては、特に制限されず、従来公知の各種アモルファス合金を使用することが出来るが、ハイパーサーミアの観点からは、キュリー温度が42～90℃、好ましくは60～75℃のアモルファス合金を使用するのが好適である。

【0006】上記のキュリー温度範囲の合金としては、例えば、特開平2-47243号公報で提案されたアモルファス合金、すなわち、Fe、Ni及びCoの1種又は2種以上の遷移金属と、P、C、Si及びBの1種又は2種以上の半金属と、Cr及び/又はMoとを含有するアモルファス合金が挙げられる。

【0007】上記のアモルファス合金の組成は、通常、半金属：8～40原子%、好ましくは10～30原子%、Cr及び/又はMo：10～15原子%、好ましくは12～13原子%（CrとMoの併用の場合は合計値）であり、そして、残余は遷移金属であるが、10原子%以下の範囲において、他の原子、例えば、不可避免の不純物を構成する原子を含んでいてもよい。斯かる組成の典型的なアモルファス合金としては、例えば、Fe（66.8）Cr（13.2）P（13.2）C（6.8）のようなFe-Cr-P-C系合金、Fe（17.3）Ni（60.6）Si（9.7）B（12.4）のようなFe-Ni-Si-B系合金等が挙げられる。アモルファス合金は、通常、粉末状として使用され、その平均粒径は、通常300 μ m以下、好ましくは200 μ m以下、好ましくは100 μ m以下である。

【0008】本発明で使用する親水性高分子は、親水性基（ヒドロキシ基、カルボキシル基など）を有する単量体の重合物またはその塩であるが、特に、その中でも、水に対する溶解度が3g/100ml以上好ましくは10g/100ml以上の水溶性高分子またはその塩が好適に使用される。水溶性高分子としては、天然または合成の何れの高分子であってもよく、その具体的例を挙げれば、次の通りである。

【0009】（1）カルボキシビニルポリマー（カルボポール）、水溶性セルロース類（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース類、メチルセルロース類、ヒドロキシメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

ース類、カルボキシメチルセルロース類など)、水溶性キチン誘導体(例えば、カルボキシメチルキチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、エステルガム、ポリブテン等)、水溶性澱粉誘導体(例えば、ヒドロキシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉など)ポリビニルエーテル、ポリエチレンオキシドの1種または2種以上。これらの平均分子量は、2万~900万、好ましくは10万~70万の範囲である。

【0010】(2) 平均分子量が約3万以上、好ましくは5万~1000万のポリ(メタ)アクリル酸またはそのナトリウム塩、カリウム塩などの金属塩。

(3) ヒアルロン酸、アルギン酸ナトリウム、アテロコラーゲン、グルテン、可溶性澱粉、アラビアゴム、マンナン、デキストリン、プルラン、デキストラン、トラガント、アミロベクチン、ザンサンガム、カラヤガム、ケルガム、ローカストビーンガム、カゼイン、ベクチン、寒天、フィブリン糊などの天然高分子の1種または2種以上。

【0011】上記の水溶性高分子の中では、特に、水溶性セルロース類は、医薬用担体としての使用実績があり、好適である。親水性高分子は、通常、粉末状で使用され、その平均粒径は、通常1~200 μm 、好ましくは1~100 μm 、更に好ましくは1~50 μm の範囲である。

【0012】本発明で使用される薬剤としては、抗悪性腫瘍剤、抗生物質、抗炎症剤および各種診断薬などが挙げられる。特に、抗悪性腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン等の白金誘導体、プレオマイシン類、フトラフル類、ドキシソルピシン類、マイトマイシン及びエトボシド類などが挙げられる。

【0013】本発明の磁性組成物において、前記の各成分の配合割合は、組成物全量を基準とし、アモルファス合金の割合は、通常10~95重量%、好ましくは30~90重量%、更に好ましくは50~85重量%、親水性高分子の割合は、通常5~90重量%、好ましくは10~70重量%、更に好ましくは15~50重量%である。そして、薬剤の割合は、組成物全量を基準とし、通常40重量%以下、好ましくは30重量%以下とされる。また、本発明の磁性組成物においては、組成物の調製に際して各種の改質用添加剤(医薬用添加剤など)を有させることが出来、斯かる改質用添加剤の配合割合は、薬剤との合計量として、組成物全量に対し40重量%以下とされる。

【0014】次に、本発明の磁性組成物の調製方法について説明する。本発明の磁性組成物は、例えば、(1) 必要に応じて第1溶媒中に構成成分を混合し、第1溶媒と混合しない第2溶媒を使用して析出させる層分離法、

(2) 構成成分を混合し、必要に応じて造粒溶媒を使用する造粒法(水添加法、非水溶媒添加法又は圧縮粉砕乾式法)等により調製することが出来る。

【0015】本発明の磁性組成物は粒状物として得られるが、その粒径は、水に良く分散し且つ使用するカテーテルを通過し得る範囲に調整される。具体的には、100~700 μm 、好ましくは100~400 μm の範囲の粒径に調整するのが望ましい。以下、上記の各調製法について好ましい態様を説明する。

【0016】(1) 層分離法: 親水性高分子を溶媒に溶解し、その濃厚溶液(親水性高分子が水溶性高分子である場合)中に合金粉末を均一に分散し、必要に応じて薬剤を分散または溶解する。そして、攪拌条件下、親水性高分子および薬剤を極力溶解しない析出用溶媒中に上記の高分子溶液を滴下して磁性組成物を析出させる。次に、磁性組成物に新しい溶媒を加えて十分に脱水したのち乾燥する。上記の析出用溶媒としては、親水性高分子が水溶性高分子の場合は、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒を好適に使用し得る。また、磁性組成物の粒径は、使用する析出用溶媒の種類、析出時の攪拌速度などで調整することが出来る。

【0017】(2) 造粒法: 親水性高分子、合金粉末および必要に応じて薬剤の各々の粉末を十分に混合し、更に、必要に応じて通常の医薬用添加剤を適量混合した後、造粒溶媒を使用して造粒乾燥後に整粒するか、または、直接に混合粉末を打錠するか又はローラーコンパクターで固化させた後に適当なクラッシャーで粉砕して篩などで所定の粒径の粒状磁性組成物を分離する。上記の造粒溶媒としては、水、低級アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、炭化水素溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等)、これらの混合液を使用することが出来、また、造粒法としては、例えば、押し出し法、スピードミル法などを採用することが出来る。

【0018】本発明の磁性組成物の調製においては、各種の改質用添加剤を使用することが出来る。例えば、磁性組成物の崩壊または溶解速度をより遅延させるため、エチルセルロース類、オイドラギッド類、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびポリ乳酸グリコール酸共重合体などを使用することが出来る。また、磁性組成物表面の親水性をより高めるため、各種の親水性界面活性剤、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、 $\text{HCO}-60\text{e}$ 等を使用することが出来る。

【0019】磁性組成物表面の親油性を高めるため、ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、各種リン脂質などの植物または動物由来天然油脂類、親水軟膏、精製ラノリン、デキストリン脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド、脂肪酸、スクワラン及びラノリンアルコール等を使用することが出来る。また、磁性組成物からの薬剤の溶出性を調節したり、磁性組成物の調製作業性を良好にするため、乳糖、マンニトール、澱粉および磷酸カルシウム等の増量剤を使用することが出来る。

【0020】上記の改質用添加剤は、必要に応じて2種

以上併用することが出来、磁性組成物の成型時に添加するか、または、成型後にコーティングして使用される。そして、その使用量は、前述の通り、薬剤との合計量として、組成物全量に対し40重量%以下とされるが、30重量%以下とするのが好ましい。

【0021】次に、本発明の磁性組成物の特徴について説明する。本発明の磁性組成物は、注入法で生体内に投与することが出来、局所温熱療法に適用することが出来る。すなわち、本発明の磁性組成物は、電磁波の照射により、短時間（組成などにより異なるが数分～15分程度）で温度が40～50℃程度に上昇する。斯かる温度上昇は、磁性組成物のマトリックス構造が変化すること

に起因していると考えられる。
【0022】また、本発明の磁性組成物は、温熱療法と併せて各種の薬剤の徐放が可能である。そして、本発明の磁性組成物においては、その構成成分の親水性高分子は一般に非溶解性であり、特に、70℃以下では溶解することがないにも拘わらず、後述の試験例によって明らかな通り、電磁波の照射により薬剤の放出性を著しく高めることが出来、電磁波の照射を止めることにより放出性を元に戻すことが出来る。従って、例えば、抗癌剤を含む本発明の磁性組成物の場合には、癌の局所に投与し、電磁波を照射することにより、ハイパーサーミアと共に抗癌剤での治療効果が期待される。

【0023】更に、本発明の磁性組成物は、100μm～700μm、好ましくは100～500μm程度に粒度調整を行なうことにより、塞栓効果による治療効果も期待される。本発明の磁性組成物は、上記のように、抗癌治療に最も適すると思われが、抗癌治療の用途に限定されず、薬剤として診断用薬剤を使用すれば診断薬としても使用できる。

【0024】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明は、その要旨を超えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例においては、アモルファス合金として、Fe(66.8原子%)Cr(13.2)P(13.2)C(6.8)の組成を有し、粒径44～63μm、キュリー温度64℃、結晶化温度470℃、飽和磁束密度4200Gのアモルファス合金を使用した。当該合金は、特開平2-47243号公報の実施例1に記載されたと同様の方法で得られたアモルファスフレークを粉砕して調製した。

【0025】実施例1

先ず、シスプラチン（抗悪性腫瘍剤）粉末1重量部（以下、「部」と略記する）、合金10部、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）粉末3部およびマンニトール粉末1部を十分に混合する。次に、除菌ろ過したエタノールとヘキサンの混合液（1：10）3部を加えて十分に混練し、混練物を乾熱滅菌した20メッシュのステンレス篩（日本工業規格標準篩）を通して造粒し、室

温で15時間風乾する。乾燥後、42メッシュと150メッシュの乾熱滅菌したステンレス篩を使用して整粒し、約100～350μmの粒径範囲の粒状磁性組成物を得た。

【0026】実施例2

実施例1と同様にして得られた粒状磁性組成物にエチルセルロースのキシレン溶液を噴霧コーティングした後、キシレンを50℃以下で完全に蒸発除去し、エチルセルロースで被覆された粒状磁性組成物を得た。

【0027】実施例3

実施例1において、シスプラチン粉末1部の代わりにシアノグリーン粉末0.5部を使用し、そして、マンニトールの使用量を1.5部に変更した以外は、実施例1と同様にして約100～350μmの粒径範囲の粒状磁性組成物を得た。本実施例の粒状磁性組成物は、生体内の局所に投与した後、光ファイバー等でその広がりを観察することにより、癌部位の大きさ等の診断用として使用できる。

【0028】実施例4

実施例1において、シスプラチン粉末1部の使用を止め、マンニトールの使用量を2部に変更した以外は、実施例1と同様にして約100～350μmの粒径範囲の粒状磁性組成物を得た。

【0029】実施例5

先ず、シスプラチンの粉末2部、合金10部、HPC粉末6部およびエチルセルロース粉末4部をエタノール100部と均一に混合して均一な懸濁液を得た。次に、予め除菌ろ過したヘキサンとトルエンの混液液（8：2）100部に上記の懸濁液を徐々に滴下して粒状磁性組成物を析出させた。懸濁液の滴下は、攪拌羽根を使用して500rpmの攪拌条件下に行なった。得られた粒状磁性組成物をガラスフィルターでろ過して集め、無水エタノールで洗浄したのち乾燥し、42メッシュと150メッシュの乾熱滅菌したステンレス篩を使用して整粒し、約100～300μmの粒度範囲の粒状磁性組成物を得た。

【0030】＜評価試験＞

試験例1（In-Vitro試験）

150mlの生理食塩液を入れた200mlのビーカーを37℃の恒温水槽に浸漬し、50rpmで攪拌しつつ、それぞれ、実施例1及び2で得られた粒状磁性組成物500mgを添加し、各経過時間毎に溶出した薬剤（シスプラチン）の量を測定した。この際、途中で磁界強度7Koe、周波数185KHzの磁場で印加した場合としなかった場合の両面からデータを測定した。測定結果を図1に示す。

【0031】試験例2（In-Vivo試験）

実施例1で得られた粒状磁性組成物を生理食塩液に分散し、カテーテルにてイヌの右腎動脈に動注し、0.2g（CDDP、1mg/kg）相当量の粒状磁性組成物を

7

塞栓した。塞栓後、髄質、皮質および抹消血中のCDDP量を測定した。なお、コントロールとして、CDDP注射液(0.5mg/ml)にて別のイヌにCDDP同一投与量で投与して上記と同様の測定を実施した。髄質および皮質中のCDDP量($\mu\text{g/g}$)の測定結果を図2に示し、抹消血中のCDDP濃度($\mu\text{g/ml}$)の測定結果を図3に示した。なお、動注においては、カテーテルへの付着などは認められず、本発明の粒状磁性組成物は、注入しやすい製剤であることが確認された。

【0032】＜試験結果＞

(1) In-Vitro試験の結果から、本発明の粒状磁性組成物は抗悪性腫瘍剤のシスプラチンを徐放性のパターンで溶出し得ることが確認された。そして、磁場を印加した場合は、粒状磁性組成物は、速やかに崩壊し、これに伴ってシスプラチンの溶出性も急速に増大することが確認された。

【0033】(2) In-Vivo試験の結果から、本発明の粒状磁性組成物は、右腎動脈に動注した場合、髄質、皮質などの局所において、7日の長時間に亘り、CDDPの組織内濃度をコントロールのCDDP注射液投与の場合の濃度や抹消血中の濃度に比して非常に高い値に維持

8

し得ることが確認された。また、試験途中の体外からの電磁波の照射(185KHz, 7kA/m, 45min)により、抹消血中CDDP濃度は一過性の上昇を示した。

【0034】

【発明の効果】以上説明した本発明の磁性組成物は、生理食塩水やリンゲル液に分散してカテーテルで患部目がけて注入することが出来、そして、局所に貯留して薬剤を局所で持続的に放出することが出来る。また、磁場で印加した場合は、印加した時点で薬剤の溶出性を速やかに増大させて体内薬剤濃度を上昇させることが出来る。しかも、カテーテルへの付着もなく、注入し易い特徴を有する。

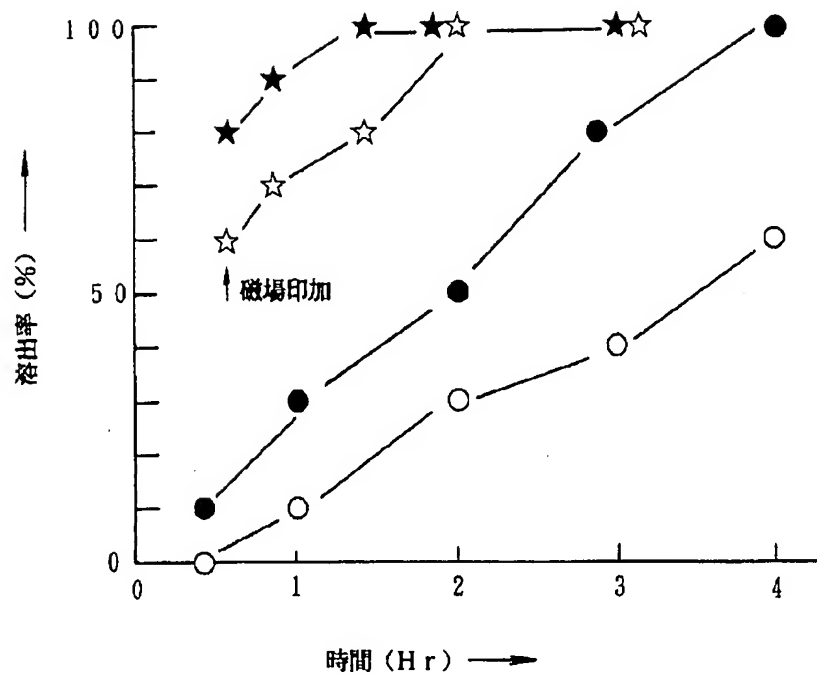
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1及び2で得られた粒状磁性組成物についての薬剤溶出率の経時的変化を示すグラフである。

【図2】実施例1で得られた粒状磁性組成物の髄質、皮質等の局所におけるCDDP量($\mu\text{g/g}$)の経時的変化を示すグラフである。

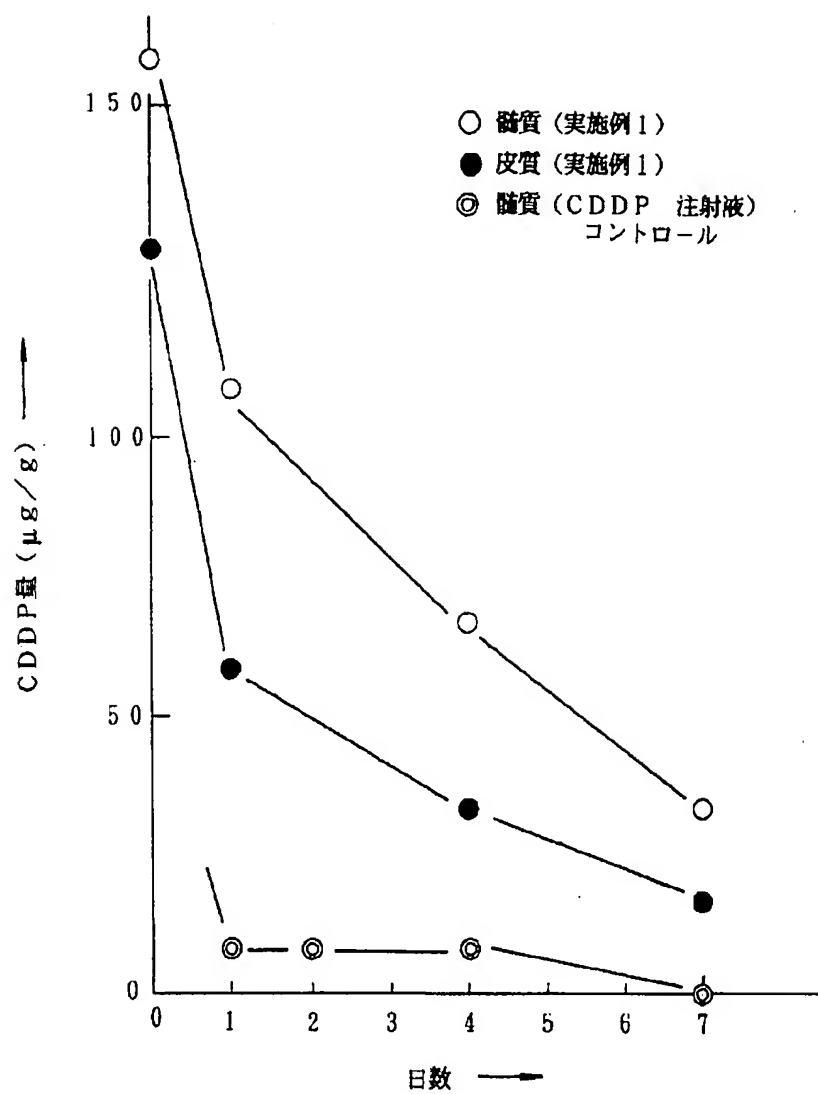
【図3】実施例1で得られた粒状磁性組成物の抹消血中濃度($\mu\text{g/ml}$)の経時的変化を示すグラフである。

【図1】

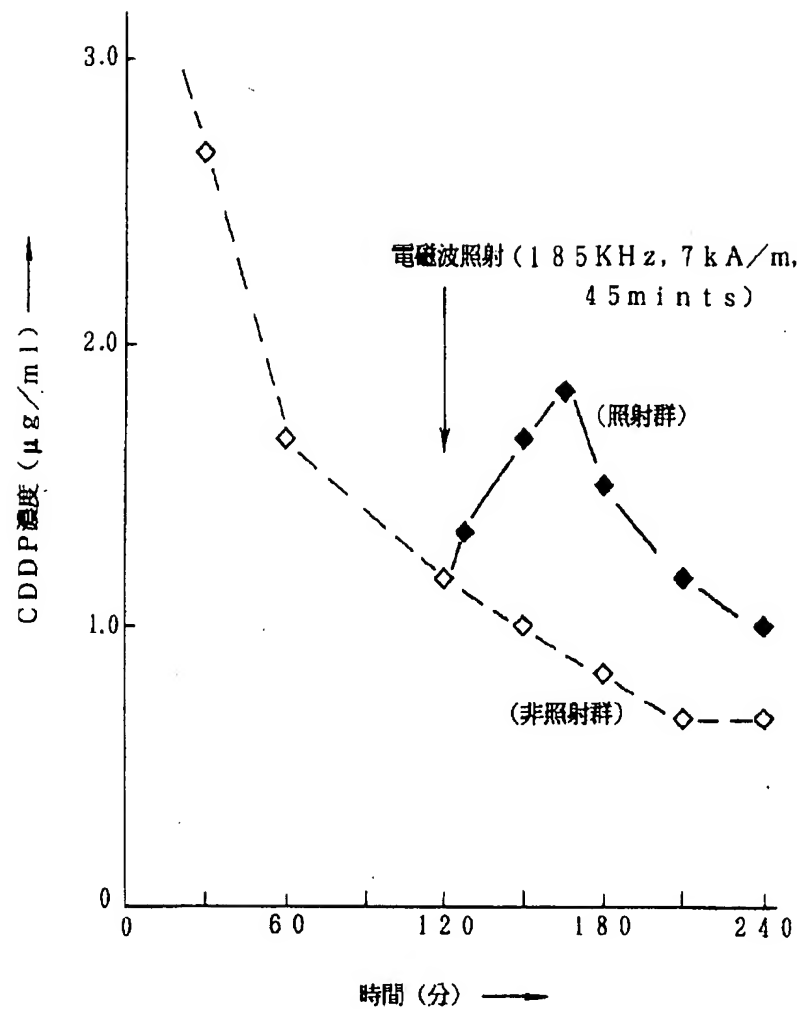


- : 実施例 1
- ★ : 実施例 1 で磁場に印加
- : 実施例 2
- ☆ : 実施例 2 で磁場に印加

【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 佐藤 知矢
 福島県福島市荒町1-7 サンプラザ福島
 605号
 (72)発明者 松木 英敏
 宮城県仙台市太白区八木山南1-9-29
 (72)発明者 加藤 和夫
 福島県福島市八木田字並柳3-12
 (72)発明者 星野 俊明
 福島県福島市森合字東上古屋15-50

(72)発明者 政井 章
 福島県福島市春日町13-13 春日ハイツ
 507号
 (72)発明者 二宮 宏
 東京都三鷹市下連雀3-6-36
 (72)発明者 皆川 栄
 埼玉県熊谷市末広四丁目14番1号 株式会
 社リケン熊谷事業所内
 (72)発明者 逸見 浩二
 埼玉県熊谷市末広四丁目14番1号 株式会
 社リケン熊谷事業所内